



Rec'd PCT/PTO 08 OCT 2004

10/510643

#2

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION****COPIE OFFICIELLE**

REC'D 28 JUL 2003

WIPO PCT

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **09 JUL 2003**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

Best Available Copy

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<p>REMISE DES PIÈCES DATE 2 SEPT 2002 LIEU 69 INPI LYON</p> <p>N° D'ENREGISTREMENT 0210847 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</p> <p>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 02 SEP. 2002</p>		<p>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</p> <p>CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09 FRANCE</p>	
<p>Vos références pour ce dossier (facultatif) FLAMEL-0077</p>			
<p>Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie</p>			
<p>2 NATURE DE LA DEMANDE</p>		<p>Cochez l'une des 4 cases suivantes</p>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<p>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</p> <p>FORMULATION PHARMACEUTIQUE ORALE SOUS FORME DE SUSPENSION AQUEUSE DE MICROCAPSULES PERMETTANT LA LIBERATION MODIFIÉE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S)</p>			
<p>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</p>		<p>Pays ou organisation Date / / N°</p> <p>Pays ou organisation Date / / N°</p> <p>Pays ou organisation Date / / N°</p> <p><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p>	
<p>5 DEMANDEUR</p>		<p><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p>	
Nom ou dénomination sociale		FLAMEL TECHNOLOGIES	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN		3 7 9 0 0 1 5 3 0	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	33 Avenue du Docteur Georges Lévy	
	Code postal et ville	69200	VENISSIEUX
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE 2 SEPT 2002 LIEU 69 INPI LYON N° D'ENREGISTREMENT 0210847 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		FLAMEL-0077	
6 MANDATAIRE			
Nom		FLEURANCE	
Prénom		Raphaël	
Cabinet ou Société		CABINET PLASSERAUD	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	84 rue d'Amsterdam	
	Code postal et ville	75440	PARIS CEDEX 09
N° de téléphone (facultatif)		04 37 91 62 70	
N° de télécopie (facultatif)		04 37 91 62 79	
Adresse électronique (facultatif)		fleurance@plass.com	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) FLEURANCE Raphaël CPI 02-0406 le 02/09/2002		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI D. GIRAUD	

Formulation pharmaceutique orale sous forme de suspension aqueuse de microcapsules permettant la libération modifiée de principe(s) actif(s)

Le domaine de l'invention est celui de la libération modifiée de principes actifs pharmaceutiques, à l'exclusion de l'amoxicilline. Dans le présent exposé, l'expression "libération modifiée", désigne indifféremment une libération du (ou des) principe(s) actif(s) débutant dès la mise en contact de la forme galénique avec son milieu de dissolution (in vivo ou in vitro) ou bien encore une libération du (ou des) principe(s) actif(s) ne débutant qu'après une durée prédéterminée allant par exemple de 0,5 à plusieurs heures. Au sens de l'invention, le temps de libération de 50% du (ou des) principe(s) actif(s) est typiquement de plusieurs heures, et peut s'étendre de 0,5 à 30 heures, par exemple.

Plus précisément, l'invention concerne des formulations pharmaceutiques liquidées, administrables oralement, à libération modifiée de principe(s) actif(s) à l'exclusion de l'amoxicilline. Ces formulations sont constituées par des suspensions ou dispersions de microcapsules formées chacune par un cœur comprenant de l'amoxicilline et par un enrobage enveloppant ledit cœur. Les microcapsules constituant la phase dispersée de la suspension sont conçues, conformément à l'invention, pour permettre la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s) à l'exclusion de l'amoxicilline.

Plus particulièrement encore, l'invention concerne notamment des suspensions aqueuses, "multimicrocapsulaires", de principe(s) actif(s) administrable(s) oralement, à l'exclusion de l'amoxicilline, lesquelles suspensions sont stables pendant toute la durée du traitement et permettent la libération modifiée du principe actif (à l'exclusion de l'amoxicilline). Ces suspensions sont particulièrement intéressantes dans le cas :

- des formes à libération modifiée de principes actifs ayant des doses thérapeutiques élevées (par exemple de 500 à 1000 milligrammes et plus) ;
- des formes pédiatriques ou gériatriques liquides à libération modifiée de principes actifs (comme par exemple les sachets ou les suspensions buvables à reconstituer en flacon) ;
- le masquage de goût et/ou la protection des principes actifs fragiles.

L'invention vise également un procédé particulier de préparation des microcapsules destinées à être mises en suspension aqueuse.

Les formulations pharmaceutiques orales à libération modifiée de principe(s) actif(s), sont bien connues.

Certaines de ces formulations sont constituées par des comprimés comprenant un noyau thérapeutiquement actif revêtu avec des épaisseurs variées de matériaux non digestibles.

Plus récemment sont apparues des microcapsules ou des microsphères comportant un coeur de principe(s) actif(s) enrobé(s) dans des couches de perméabilité ou solubilité différentes. Ces microcapsules/microsphères sont placées par exemple dans des gélules de gélatine, de façon à former des systèmes galéniques à libération modifiée de principe(s) actif(s).

La plupart des formes pharmaceutiques à libération modifiée comprenant un noyau d'actif(s) enrobé, sont présentées sous forme solide : comprimés, gélules, microsphères, ou microcapsules.

A titre d'illustration de microcapsules sous forme sèche, on peut citer en particulier le brevet EP-B-O 709 087 décrit un système galénique (pharmaceutique ou diététique), de préférence sous forme de comprimé, avantageusement délitable, de poudre ou de gélule, caractérisé en ce qu'il comprend des microcapsules, de type réservoir, contenant au moins un Principe Actif médicamenteux et/ou nutritionnel (PA), notamment choisis parmi les antibiotiques, destinées à l'administration par voie orale, caractérisées :

- en ce qu'elles sont constituées par des particules de PA recouvertes chacune d'une pellicule d'enrobage de composition suivante :
 - 1 -au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés ;
 - 2 -au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25% en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-Nvinyl-lactame, le polyacrylamide et/ou la polyvinylpyrrolidone étant particulièrement préférés ;
 - 3 -au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du

glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine, l'huile de ricin étant particulièrement préférée ;

5

4 -au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, de préférence les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensio-actifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéaryl fumarate, de préférence de sodium, et/ou le béhénate de glycérol ; ledit agent pouvant

10

15

- en ce qu'elles possèdent une granulométrie comprise entre 50 et 1 000 microns,
- en ce qu'elles sont conçues de manière à pouvoir séjourner dans l'intestin grêle pendant un temps d'au moins 5 heures environ, et permettre ainsi l'absorption du PA pendant au moins une partie de leur temps de séjour dans l'intestin grêle.

20

Ce document ne concerne que les formes pharmaceutiques sèches à base de microcapsules et ne mentionne nullement les formes pharmaceutiques liquides orales à base de microcapsules.

25

Ces formulations pharmaceutiques solides à libération modifiée ne sont pas toujours avantageuses, notamment lorsqu'elles sont administrées à de très jeunes enfants ou à des patients très âgés ayant des difficultés à avaler.

30

Il en est ainsi dans le cas où les principes actifs concernés doivent être administrés oralement à doses élevées, par exemple de 500 à 1000 milligrammes et plus, comme c'est le cas par exemple pour la metformine. Il est clair que de tels systèmes galéniques solides, sont inadaptés car trop volumineux et donc très difficiles à avaler, notamment par les jeunes enfants ou les personnes âgées. Cela peut générer une mauvaise observance par les patients et par suite une mise en péril

35

du succès du traitement thérapeutique.

De même dans le cas des formes pédiatriques où la dose thérapeutique doit être adaptée en fonction de la masse de l'enfant, les suspensions de

l'invention sont adaptées aux flacons pourvus de seringues graduées en kg déjà existants et ne nécessite donc pas la mise au point d'un dispositif nouveau. Les formes à libération modifiée jusqu'ici peu employées pour les enfants sont donc désormais accessibles grâce à l'invention. Les avantages de telles formes sont la réduction du nombre de prise quotidienne et l'optimisation de l'efficacité du traitement entre chaque prise (comme par exemple pour les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les traitements cardiovasculaires, ...). Ainsi, une formulation pharmaceutique liquide à libération contrôlée, qui soit facile à préparer, constituerait un progrès significatif.

Dans ce cas, il serait encore plus avantageux de mettre en œuvre des systèmes galéniques à libération modifiée, constitués d'une pluralité de microcapsules de diamètre inférieur à 1000 microns. En effet, dans ces systèmes, la dose de principe(s) actif(s) à administrer se répartit entre un grand nombre de microcapsules (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg) et présente, de ce fait, les avantages intrinsèques suivants :

- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération modifiée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA « dose dumping ». Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en principe(s) actif(s). On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de principe(s) actif(s) agressif.
- Il est possible de combiner plusieurs formes galéniques (libération immédiate ou modifiée) comportant un ou plusieurs principes actifs, dans ces systèmes "multimicrocapsulaires".

On connaît des formes galéniques multiparticulaires liquides, plus précisément des suspensions colloïdales, qui sont préférées aux formes solides pour les principes actifs fortement dosés ou pour les applications pédiatriques, administrables par voie orale.

La réalisation de suspensions liquides à libération modifiée de principe(s) actif(s) est délicate. La difficulté principale à résoudre est d'éviter la libération du (ou des) principe(s) actif(s) dans la phase liquide durant le stockage de la suspension, tout en permettant une libération modifiée dès son entrée dans le tractus gastro-intestinal. Cet objectif est particulièrement délicat à atteindre puisque le (ou les) principe(s) actif(s) est (sont) conservé(s) dans un liquide pendant une très longue

durée au regard du temps de libération souhaité dans les fluides du tractus gastro-intestinal. Par ailleurs, son séjour prolongé dans la phase liquide de stockage ne doit pas perturber le système à libération modifiée au point d'entraîner une altération du profil et du temps de libération du (ou des) principe(s) actif(s).

5

Par ailleurs, pour que ces formulations liquides soient pleinement efficaces, on sait qu'il importe :

- o que les microcapsules soient de très petite taille (< 1000 microns),
 - o et que la fraction massique en excipients d'enrobage soit limitée, cette modalité
- 10 étant d'autant plus délicate à obtenir que, du fait de leur faible taille, les microcapsules ont une grande surface spécifique, ce qui accélère la libération.

S'agissant de l'art antérieur sur les formes pharmaceutiques liquides, orales, à libération modifiée de principes actifs, il convient de mentionner tout d'abord la demande de brevet français FR-A-2 634 377 qui divulgue une nouvelle forme

15 pharmaceutique à libération modifiée à base d'un complexe résine/principe actif, enrobé par un polymère ionique de polarité opposée à celle de la résine et fixé à elle par liaison ionique. Le principe actif est également ionique et possède une polarité opposée à celle de la résine. Cette dernière peut être du polystyrène sulfonate de sodium et le polymère ionique enrobant est choisi parmi les polymères d'ester

20 d'acide acrylique et méthacrylique (EUDRAGIT®). La résine est imprégnée par une solution aqueuse du principe actif. Les particules de résine imprégnées de principe actif sont ensuite enrobées par une solution organique de polymère ionique. Les microcapsules ainsi obtenues peuvent être mises sous forme de suspension buvable (notamment exemple 2). L'utilisation de résine et de polymère d'enrobage ioniques,

25 limite les possibilités d'application aux principes actifs ioniques.

Les brevets américains US-B-4,999,189 et US-B-5,186,930 concernent des compositions pharmaceutiques liquides comprenant des complexes *résine ionique échangeuse d'ions /principe actif* en suspension dans une phase liquide. Ces particules de complexe *résine/ principe actif* sont enrobées par une première couche

30 de cire pharmaceutiquement acceptable et à haut point de fusion et par une seconde couche extérieure d'un polymère insoluble dans l'eau et pharmaceutiquement acceptable (éthylcellulose ou méthylcellulose hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthyl-cellulose, Eudragit®...). Un plastifiant tel que le dibutylcébacate peut être introduit dans cette seconde couche extérieure. Le principe actif est fixé par

35 liaison ionique sur la résine échangeuse d'ions. La phase liquide est constituée par un sirop de glucose à forte teneur en fructose et par plusieurs autres ingrédients tels que la glycérine ou le propylène glycol.

Le brevet US-B-5,186,930 se distingue du premier en ce qu'il prévoit une quantité de première couche (cire) suffisante pour empêcher le gonflement et le craquèlement des particules de complexes résines/principes actifs.

5 Ces brevets US ne fournissent aucun élément permettant d'apprécier la qualité de la libération modifiée de principes actifs. En outre, le fait d'employer des résines échangeuses d'ions comme support du principe actif, est peu commode et limitant en termes de variété de principes actifs concernés. De plus, ce système galénique ne démontre rien de convaincant au regard de la stabilité et de la préservation des propriétés de libération modifiée du principe actif.

10 La demande de brevet PCT WO-A-87/07833 et le brevet US-B-4,902,513 divulguent des suspensions aqueuses de microcapsules de principe actif (e.g. théophylline), à libération modifiée du principe actif (12h e.g.). Ces suspensions sont préparées en saturant la phase aqueuse avec le principe actif, avant d'incorporer les microcapsules de principe actif dans cette phase aqueuse. La composition de
15 l'enrobant des microcapsules, permettant la libération modifiée du principe actif, n'est pas décrite dans ces documents. Or, cette composition d'enrobage est déterminante pour garantir le maintien du profil de libération modifiée des microcapsules, après conservation dans la phase aqueuse. Il apparaît que la proposition technique décrite ne divulgue pas les moyens permettant de résoudre le
20 double problème de la réalisation d'une suspension liquide d'une forme microcapsulaire à libération modifiée, sans porter atteinte à la stabilité du profil de libération modifiée du principe actif à l'issue du stockage des microcapsules en phase liquide.

La demande de brevet européen EP-A-0 601 508 concerne une suspension
25 aqueuse pour l'administration orale de naxoprène, selon un profil de libération modifiée. Cette suspension comprend des microgranules de naxoprène enrobés, en suspension dans une phase liquide aqueuse sirupeuse. Le problème technique sous-tendant cette invention est la fourniture d'une forme à libération modifiée de naxoprène, dosée à 1000 mg et administrable en une seule prise quotidienne.

30 Les microgranules sont constitués de naxoprène, de polyvinylpyrrolidone, et de lactose (90-300 μ m). Leur enrobage est fait de 4 couches. La première comprend: diéthylcellulose/diéthylphtalate/polyéthylèneglycol. La deuxième est à base de copolymères (meth)acrylates/(meth)acryliques EUDRAGIT. La troisième comporte du stéarate de glycérol/de la cire/des alcools gras. Et la quatrième est constituée par un
35 revêtement entérique à base d'acétate/phtalate de cellulose. La libération de naxoprène intervient de manière modifiée sur 24 heures.

L'exemple 22 de cette demande de brevet européen EP-A-0601508 comporte une démonstration de la stabilité du profil de libération après 30 jours de stockage de la suspension liquide.

5 L'un des inconvénients de cette suspension résulte de la couche entérique qui interdit l'usage d'une suspension à pH neutre car cette couche est conçue pour se déliter et devenir liquide à ce pH neutre. Un autre inconvénient de cette couche entérique est qu'elle bloque la libération du principe actif dans l'estomac, à pH acide. Or, pour les PA dont la fenêtre d'absorption est située dans les parties hautes du tractus gastrointestinal, il est souvent avantageux de libérer le principe actif dans
10 l'estomac, pour augmenter la biodisponibilité. Par ailleurs, il s'agit d'une solution multicouche très complexe et de surcroît spécifique au naproxène.

La demande de brevet PCT WO-A-96/01628 divulgue une formulation pharmaceutique liquide pour l'administration orale, selon un profil de libération
15 modifiée (12 heures), d'un principe actif constitué par de la moguistéine. Le but visé est de proposer une formulation liquide de moguistéine à libération modifiée, qui soit facile à mesurer et à ingérer, qui ait une durée de libération permettant d'éviter les multiples prises, qui soit stable en suspension aqueuse dans le temps, qui soit savoureuse pour favoriser le respect de l'observance et dont la fabrication n'implique
20 pas le recours à des matières toxiques telles que des solvants. Pour atteindre ce but, l'invention selon la demande de brevet PCT WO-A-96/01628 propose une suspension dans une phase liquide faiblement hydratée (essentiellement à base de sorbitol et de glycérine), de microgranules (90-300 μ m) de moguistéine enrobés par une première couche hydrophile constituée d'acétate/phtalate de cellulose et de
25 diéthylphtalate; par une seconde couche hydrophobe comportant du stéarate de glycérol/de la cire/des alcools gras; et par une troisième couche hydrophile identique à la première.

Cette forme multicouche est très complexe à préparer et, de surcroît, est spécifique
à la moguistéine.

30

Dans cet état de la technique, la présente invention a pour objectif essentiel de proposer une suspension aqueuse, de microcapsules de principe(s) actif(s) à l'exclusion de l'amoxicilline, pour l'administration orale de ce (ou ces) dernier(s) selon un profil de libération modifiée, dans laquelle l'enrobage des microcapsules est conçu
35 de telle sorte que le profil de libération n'est pas perturbé et ne dépend pas du temps de macération des microcapsules dans la phase liquide (de préférence aqueuse) . Ainsi, serait évitée la libération du (ou des) principe(s) actif(s) contenu(s) dans les

microcapsules, dans la phase liquide tout au long du stockage de la suspension, tout en permettant une libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s) dès son entrée dans un environnement permettant le déclenchement de la libération, à savoir in vivo dans le tractus gastro-intestinal et in vitro dans les conditions d'un test de dissolution réalisé juste après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, pour un volume de 900 ml, à une température de 37°C.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir une suspension liquide aqueuse, de microcapsules de principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline) comprenant une pellicule d'enrobage formée par une seule couche.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir une suspension liquide aqueuse, de microcapsules de principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline), dans laquelle la fraction dissoute issue des microcapsules est inférieure ou égale à 15 %, de préférence à 5 % en poids de la masse totale de principes actifs présents dans les microcapsules.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir une suspension liquide aqueuse de microcapsules de principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline) dans laquelle une partie du (ou des) principe(s) actif(s) est sous forme à libération immédiate et l'autre partie du (ou des) principe(s) actif(s) est sous forme à libération modifiée (microcapsules).

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une suspension aqueuse de microcapsules à libération modifiée de principes actifs (à l'exclusion de l'amoxicilline) permettant de libérer le principe actif selon un profil de libération qui n'est pas altéré par le temps de vieillissement de la suspension.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une suspension aqueuse de microcapsules faite de particules de principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline) enrobées individuellement, et permettant la libération de ce (ou ces) dernier(s) selon un profil prolongé et/ou éventuellement retardé, tel que le temps de demi-libération $t_{1/2}$ soit compris entre 0,5 et 30 heures.

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme galénique orale qui soit liquide et constituée d'un grand nombre (par exemple de l'ordre de plusieurs milliers) de microcapsules, cette multiplicité assurant statistiquement une bonne reproductibilité de la cinétique de transit du PA dans tout le tractus gastro-intestinal, de sorte qu'il en résulte un meilleur contrôle de la biodisponibilité et donc une meilleure efficacité.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique liquide, orale et formée d'une pluralité de microcapsules enrobées évitant l'emploi de fortes quantités d'enrobant, la fraction massique d'enrobant étant comparable à celle des formes monolithiques.

5 Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une suspension aqueuse à libération modifiée dans laquelle le (ou les) principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline) est (sont) sous forme de pluralité de particules enrobées individuellement pour former des microcapsules et permettant le mélange de plusieurs principes actifs, libérés selon des temps de libération respectifs
10 différents.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de proposer l'utilisation, à titre de moyen de traitement de maladies humaines ou vétérinaires, d'une suspension (de préférence aqueuse) de microcapsules constituées par des
15 particules de principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline) enrobées individuellement de façon à déterminer la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s), sans que le stockage sous cette forme liquide des microcapsules dans la suspension, n'ait d'incidence sur le profil de libération modifiée.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de proposer un
20 médicament à base d'une suspension de préférence aqueuse de microcapsules constituées par des particules de principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline) enrobées individuellement de façon à déterminer la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s), sans que le stockage sous cette forme liquide des microcapsules dans la suspension n'ait d'incidence sur le profil de libération modifiée.

25 S'étant fixé tous les objectifs ci-dessus parmi d'autres, les inventeurs ont eu le mérite de mettre au point un système galénique multimicrocapsulaire sous forme de suspension, de préférence aqueuse, à libération modifiée de principe(s) actif(s) à l'exclusion de l'amoxicilline:

- 30 - qui n'altère pas le profil de libération modifiée, éventuellement retardée,
- et qui soit stable, facile à préparer, économique et performante.

Pour ce faire, les inventeurs ont proposé :

- de sélectionner une composition d'enrobage tout à fait particulière pour les microcapsules,
- 35 - et de mettre les microcapsules en suspension dans une phase liquide (de préférence aqueuse) saturée en principe(s) actif(s) ou saturable en principe(s) actif(s) au contact des microcapsules, tout en mettant

en oeuvre une quantité limitée de solvant (de préférence l'eau), mais néanmoins suffisante pour que la suspension puisse être aisément avalée.

5 Ainsi, l'invention qui satisfait aux objectifs exposés ci-dessus, parmi d'autres, concerne une suspension de microcapsules dans une phase liquide aqueuse, permettant la libération modifiée d'au moins un principe actif (à l'exclusion de l'amoxicilline) et destinée à être administrée par voie orale, caractérisée :

10 ▪ en ce qu'elle comprend une pluralité de microcapsules constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif (à l'exclusion de l'amoxicilline) et par une pellicule d'enrobage:

- appliquée sur le cœur,
- régissant la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s),
- et ayant une composition correspondant à l'une des trois familles A, B, C suivantes :

15 ⇒ Famille A

20 ♦ 1A -au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose;

25 ♦ 2A -au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N--vinylamide et/ou un polyN-vinyl-lactame;

30 ♦ 3A -au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin;

35 ♦ 4A -au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, et/ou parmi les tensio-actifs non ioniques, et/ou parmi les agents lubrifiants; ledit

agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits;

⇒ Famille B :

5

- ~ 1B -au moins un polymère hydrophile porteur de groupements ionisés à pH neutre, de préférence choisi parmi les dérivés de la cellulose;
- ~ 2B -au moins un composé hydrophobe, différent de A,

10

⇒ Famille C :

- ♦ 1C -au moins un polymère filmogène insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal,
- ♦ 2C -au moins un polymère hydrosoluble,
- ♦ 3C -au moins un plastifiant,
- ♦ 4C -et éventuellement au moins un agent tensioactif/lubrifiant de préférence sélectionné dans le groupe de produits suivants:
 - ~ les tensioactifs anioniques,
 - ~ et/ou les tensioactifs non ioniques;

15

20

25

- et en ce que la phase liquide est saturée ou se sature en principe(s) actif(s) au contact des microcapsules.

30

Au sens du présent exposé, le terme "*microcapsules* de principe(s) actif(s)" désigne des microcapsules dont le cœur comprend du (ou des) principe(s) actif(s) et éventuellement au moins un excipient.

35

Cette suspension selon l'invention permet de surmonter les deux principaux obstacles à la réalisation d'une suspension aqueuse de microcapsules constituées par des microparticules de principes actifs enrobées individuellement et permettant la libération modifiée de ce dernier, ces deux obstacles étant de :

- a) limiter la fraction de principes actifs libérables immédiatement à partir des microcapsules, à une valeur inférieure à 15 %, et de

préférence à 5 % en poids de la masse totale de principes actifs mis en oeuvre dans les microcapsules,

- 5 b) obtenir un système à libération modifiée suffisamment robuste pour éviter toute évolution ou altération du profil de libération du (ou des) principe(s) actif(s) durant la durée de stockage de la suspension aqueuse.

10 En outre, cette suspension permet de faciliter l'administration orale de médicaments dont les doses thérapeutiques sont élevées et ce, notamment vis-à-vis des personnes âgées et des enfants, le gain en termes d'observance et de succès du traitement est significativement élevé.

Par ailleurs, pour des PA dont la fenêtre d'absorption est limitée, il est particulièrement avantageux que la forme à libération modifiée soit une pluralité de microcapsules, comme cela est indiqué dans le préambule du présent exposé.

15 Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, les familles A, B, C dans lesquelles sont choisies les constituants de la composition d'enrobage, sont les suivantes :

⇒ Famille A

- 20 ♦ 1A - éthylcellulose et/ou acétate de cellulose;
 ♦ 2A - polyacrylamide et/ou polyvinyl-pyrrolidone;
 ♦ 3A - huile de ricin;
 ♦ 4A - sel alcalin ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, ester de sorbitan polyoxyéthyléné dérivé de l'huile de ricin polyoxyéthyléné,
 25 stéarate, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, stéaryl fumarate, de préférence de sodium béhénate de glycérol ; pris à eux seuls ou en mélange entre eux;

30 ⇒ Famille B :

- ♦ 1B
 ~ acétate-phtalate de cellulose,
 ~ phtalate d'hydroxypropyl-méthylcellulose,
 ~ acétate-succinate d'hydroxypropyl-méthylcellulose;
 35 ~ copolymère d'acide (méth)acrylique et d'ester alkyle (méthyle) d'acide (méth)acrylique (EUDRAGIT® S ou L),
 ~ et leurs mélanges,

◇ 2B

- ~ cires végétales hydrogénées (Dynasan® P60, Dynasan® 116)
- ~ triglycérides (tristéarine, tripalmitine, Lubritab®, Cutina HR,...),
- ~ matières grasses animales et végétales (cire d'abeille, cire de carnauba,...),
- ~ et leurs mélanges.

⇒ Famille C :

◇ 1C

- ~ les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés,
- ~ les dérivés acryliques,
- ~ les polyvinylacétates,
- ~ et leurs mélanges.

◇ 2C

- ~ les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- ~ les polyacrylamides,
- ~ les poly-N-vinylamides,
- ~ les poly-N-vinyl-lactames,
- ~ les alcools polyvinyliques (APV),
- ~ les polyoxyéthylènes (POE),
- ~ les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- ~ et leurs mélanges ;

◇ 3C

- ~ le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant: glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryl-triacétate, glycéroltributyrate,
- ~ les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphtalate, diéthylphtalate, diméthylphtalate, dioctylphtalate,
- ~ les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitrate, acétyltriéthylcitrate, tributylcitrate, triéthyl-citrate,

- ~ les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant :
diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
- ~ les adipates,
- ~ les azélates,
- 5 ~ les benzoates,
- ~ les huiles végétales,
- ~ les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- ~ les malates, de préférence le diéthylmalate,
- ~ les oxalates, de préférence le diéthyloxalate,
- 10 ~ les succinates; de préférence le dibutylsuccinate,
- ~ les butyrates,
- ~ les esters de l'alcool cétylique,
- ~ l'acide salicylique,
- ~ la triacétine,
- 15 ~ les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- ~ la cutine,
- ~ l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
- ~ et leurs mélanges;
- 20 ♦ 4C
- ~ les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
- ~ les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin. hydrogénée polyoxyéthylénée,
- 25 les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
- les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
- les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
- les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
- 30 les stéarylfumarates, de préférence de sodium,
- le béhénate de glycérol,
- et leurs mélanges.
- 35 De préférence, la pellicule d'enrobage est constituée par une seule couche, dont la masse représente de 1 à 50 % en poids, de préférence de 5 à 40 % en poids, de la masse totale des microcapsules.

Suivant une caractéristique préférée de l'invention, la phase liquide est aqueuse, et plus préférentiellement encore, elle est constituée d'au moins 20 % d'eau, et mieux encore d'au moins 50 % en poids d'eau.

5

Cette suspension selon l'invention comporte, avantageusement :

- 30 à 95 % en poids, de préférence 60 à 85 % en poids de phase liquide (avantageusement d'eau),
- 5 à 70 % en poids de préférence 15 à 40 % en poids de microcapsules.

10

Avantageusement, la quantité de phase liquide solvant (de préférence l'eau) du ou (des) principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline) est telle que la proportion de ou (des) principe(s) actif(s) dissous et provenant des microcapsules soit inférieure ou égale à 15 %, de préférence à 5 % en poids par rapport à la masse totale de ou (des) principe(s) actif(s) contenu dans les microcapsules.

15

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, la phase liquide est au moins en partie, de préférence totalement, saturée en principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline) consécutivement à l'incorporation des microcapsules dans cette phase liquide.

20

Selon ce mode de réalisation, la saturation en principe(s) actif(s) s'opère au moyen du principe(s) actif(s) contenu(s) dans les microcapsules.

Selon un deuxième mode de réalisation de l'invention, la phase liquide est au moins en partie, de préférence totalement, saturée en principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline) à l'aide de principe(s) actif(s) non encapsulé, avant l'incorporation des microcapsules dans cette phase liquide. Ce mode de réalisation est particulièrement intéressant pour l'administration d'amoxicilline, en ce qu'il permet d'associer une fraction à libération immédiate et une fraction à libération modifiée.

30

En pratique, cela revient à saturer la phase liquide en principe(s) actif(s) avant l'introduction des microcapsules dans la suspension, de sorte que le principe actif contenu dans les microcapsules ne participe pas, ou quasiment pas, à la saturation de la phase liquide. La diffusion du principe actif contenu dans les microcapsules est donc supprimée ou quasiment supprimée.

35

Suivant une caractéristique préférée de l'invention permettant à cette formulation orale liquide d'être pleinement efficace, les microcapsules ont une granulométrie comprise inférieure ou égale à 1.000 microns, de préférence comprise entre 200 et 800 microns, et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 600 microns.

Par « granulométrie », on entend au sens de l'invention, une proportion d'au moins 75 % en poids de microcapsules de diamètre compris entre les limites considérées de taille de grille de tamisage.

Toujours dans le souci d'améliorer l'efficacité, la quantité d'enrobage des microcapsules représente avantageusement de 1 à 50 %, de préférence 5 à 40 %, du poids des microcapsules enrobées. Cette caractéristique avantageuse est d'autant à acquérir que les microcapsules, du fait de leur faible taille, ont une grande surface spécifique, ce qui accélère la libération.

Pour contrôler la libération in vivo in vitro du (ou des) principe(s) actif(s), il est préférable, conformément à l'invention, de mettre en oeuvre une pellicule d'enrobage pour les microcapsules, qui relève de la famille A ou C .

Pour plus de données détaillées sur le plan qualitatif et quantitatif, pour ce qui concerne cette composition d'enrobage de famille A, on se réfèrera au brevet européen EP-B-0 709 087 dont le contenu est intégré dans le présent exposé par référence.

Un autre moyen de définition de la suspension liquide selon l'invention peut consister à faire état d'un profil de libération in vitro réalisé à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6.8, et à une température de 37°C, tel que:

- ▶ la proportion PI de principe(s) actif(s) libéré(s) des microcapsules durant les 15 premières minutes du test de dissolution est telle que :

$$PI \leq 15$$

de préférence $PI \leq 5$,

- ▶ la libération du principe(s) actif(s) restant(s) dans les microcapsules s'effectue sur une durée telle que le temps de libération de 50 % poids de PA ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) :

$$0,5 \leq t_{1/2} \leq 30$$

de préférence $0,5 \leq t_{1/2} \leq 20$.

Toujours en ce qui concerne ses propriétés de dissolution in vitro, la suspension selon l'invention est caractérisée en ce que :

- 5 - le profil de libération in vitro initial Pfi, réalisé juste après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, pour un volume de 900 ml, à une température de 37°C,
- 10 - le profil de libération in vitro Pf₁₀, réalisé 10 jours après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, à une température de 37°C,

sont similaires.

15 Les profils de libération comparés selon les recommandations de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des produits médicaux -Unité d'évaluation des médicaments humains- *"The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA)– Human Medicines Evaluation Unit- / Committee for proprietary medicinal products (CPMP) – London, 29 July 1999 CPMP/QWP/604/96 : note for guidance on quality of modified release products : A :oral dosage forms B : transdermal dosage forms -section I (quality)- Annex 3 : Similarity factor f₂"*, conduisent à une valeur des facteurs de similarité $f_2 > 50$ et peuvent donc être déclarés similaires.

25 Ces caractéristiques avantageuses de la suspension selon l'invention permettent d'administrer oralement, de façon aisée, des doses élevées de principe(s) actif(s) sans nuire au mode de libération modifiée et éventuellement retardée du principe actif.

30 Suivant une autre de ses caractéristiques physico-chimiques avantageuses, le pH de la suspension liquide selon l'invention peut être indifféremment acide ou neutre.

Il peut être tout à fait intéressant d'adjoindre à la suspension au moins un agent modificateur de la rhéologie. Il peut s'agir en particulier, d'un ou plusieurs agents "viscosifiants" choisis ceux communément employés dans l'industrie pharmaceutique et notamment ceux divulgués dans *"Handbook of pharmaceutical excipients – 3rd Edition, Am. Pharmaceutical Association, Arthur H KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96-X. Europe. 0-85369-381-1"*. A titre d'exemples, on peut citer :

- les dérivés hydrosolubles de la cellulose (hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose ...) ;
- les polyethylene glycol ;
- 5 - les alginates et leurs dérivés ;
- les carraghénanes ;
- l'agar-agar ;
- la gélatine ;
- les maltodextrines ;
- 10 - le polydextrose ;
- les gommes guar, caroube, acacia, xanthane, gellane, ...
- l'alcool polyvinylique ;
- la povidone ;
- les pectines ;
- 15 - le gel de silice ;
- les amidons natifs, modifiés et leurs dérivés ;
- les dextrans.
- etc ...

20 Il peut être également judicieux d'introduire dans la suspension au moins un agent modificateur de la solubilité du principe actif comme par exemple des sels, des sucres, du glycérol, En effet, dans le cas des principes actifs très solubles, ces solutés peuvent limiter la sortie du principe actif des microcapsules par abaissement de la concentration à saturation du principe actif en phase aqueuse.

25

Pour donner à la suspension toutes les qualités d'une forme galénique orale, facile à avaler, stable et appétente, il est avantageux qu'elle comprenne au moins un autre additif choisi dans le groupe comprenant : les tensioactifs, les colorants, les agents dispersants, les conservateurs, les agents de sapidité, les arômes, les

30 édulcorants, les anti-oxydants et leurs mélanges.

A titre d'exemples de ces additifs, on peut citer ceux communément employés dans l'industrie pharmaceutique et notamment ceux divulgués dans "*Handbook of pharmaceutical excipients – 3rd Edition, Am. Pharmaceutical Association, Arthur H KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96-X. Europe. 0- 85369-381-1*"

35 ou s'agissant des émulsifiants, ceux décrits à la page 5, ligne 14 à 29 de l'EP-A- O 273 890, ou bien encore s'agissant des épaississants, ceux indiqués à la page 5 lignes 19 et 20 de l'EP-A-O 601 508.

- les dérivés hydrosolubles de la cellulose (hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose ...);
- les polyethylene glycol ;
- les alginates et leurs dérivés;
- 5 - les carraghénanes ;
- l'agar-agar ;
- la gélatine ;
- les maltodextrines ;
- le polydextrose ;
- 10 - les gommes guar, caroube, acacia, xanthane, gellane, ...
- l'alcool polyvinylique ;
- la povidone ;
- les pectines ;
- le gel de silice ;
- 15 - les amidons natifs, modifiés et leurs dérivés ;
- les dextrans.
- etc ...

Il peut être également judicieux d'introduire dans la suspension au moins un agent
 20 modificateur de la solubilité du principe actif dans la phase liquide-solvant (de préférence aqueuse), comme par exemple des sels, des sucres, du glycérol, En effet, dans le cas des principes actifs très solubles, ces solutés peuvent limiter la sortie du principe actif des microcapsules par abaissement de la concentration à saturation du principe actif en phase aqueuse.

25

Pour donner à la suspension toutes les qualités d'une forme galénique orale, facile à avaler, stable et appétente, il est avantageux qu'elle comprenne au moins un autre additif choisi dans le groupe comprenant : les tensioactifs, les colorants, les agents dispersants, les conservateurs, les agents de sapidité, les arômes, les édulcorants, les
 30 anti-oxydants et leurs mélanges.

A titre d'exemples de ces additifs, on peut citer ceux communément employés dans l'industrie pharmaceutique et notamment ceux divulgués dans "*Handbook of pharmaceutical excipients – 3rd Edition, Am. Pharmaceutical Association, Arthur H KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96-X. Europe. 0- 85369-381-1*" ou s'agissant des
 35 émulsifiants, ceux décrits à la page 5, ligne 14 à 29 de l'EP-A- 0 273 890, ou bien encore s'agissant des épaississants, ceux indiqués à la page 5 lignes 19 et 20 de l'EP-A-0 601 508.

Les principes actifs utilisés pour la préparation des suspensions à libération contrôlée selon l'invention peuvent être choisis parmi au moins l'une des grandes variétés de substances actives suivantes :

- 5 antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, 10 anxiolytiques, psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

- Sans que cela ne soit limitatif, l'invention s'applique plus particulièrement aux principes actifs pharmaceutiques qui doivent être administrés oralement, à doses élevées, par exemple de 500 à 1000 milligrammes ou plus et aux suspensions 15 pédiatriques.

- De préférence, le ou les principe(s) actif(s) est (sont) choisi(s) parmi les composés suivants : pentoxifylline, prazosine, acyclovir, nifedipine, diltiazem, naproxen, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, fentiazac, oestradiol valérate, métoprolol, sulpiride, captopril, cimetidine, zidovudine, 20 nicardipine, terfenadine, atenolol, salbutamol, carbamazépine, ranitidine, énalapril, simvastatine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, famciclovir, spironolactone, 5-asa, quinidine, périndopril, morphine, pentazocine, , metformine, paracétamol, oméprazole, métoclopramide,, aténolol, salbutamol morphine, vérapamil, erythromycine, caféine, furosémide, céphalosporines, montelukast, 25 valacyclovir, sels d'acide ascorbique, diazépam, théophylline, ciprofloxacine, vancomycine, aminoglycosides, pénicillines (à l'exception de l'amoxicilline) et leurs mélanges.

- Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un médicament caractérisé en ce qu'il comprend de la suspension de microcapsules de principe(s) 30 actif(s) à libération modifiée, telle que définie ci-dessus.

- Plus concrètement, l'invention vise également un médicament, ou plus exactement un conditionnement galénique, caractérisé en ce qu'il comprend un nécessaire de préparation de la suspension telle que définie ci-dessus, lequel 35 nécessaire comportant :

- des microcapsules sous forme sensiblement sèche contenant le (ou les) principe(s) actif(s) pour permettre la saturation de la phase liquide en

principe(s) actif(s), une fois réalisée la mise en présence des deux phases solide et liquide;

- 5 - et/ou un mélange de microcapsules sous forme sensiblement sèche comprenant la dose en principe(s) actif(s) juste nécessaire pour la libération modifiée ainsi qu'une quantité nécessaire et suffisante de principe(s) actif(s) non enrobé à libération immédiate, pour permettre la saturation de la phase liquide en principe(s) actif(s), une fois réalisée la mise en présence de la dose de saturation de principe(s) actif(s) et de la phase liquide;
- 10 - et la phase liquide et/ou au moins une partie des ingrédients utiles à sa préparation et/ou le protocole de préparation de la suspension.

15 Ce type de présentation du médicament selon l'invention, permet aux patients de préparer aisément la suspension à libération modifiée, sous une forme stable, en particulier en termes de libération modifiée, et ce pendant au moins plusieurs jours. Le patient est donc ainsi garanti de disposer d'un médicament facilement
20 administrable oralement, et parfaitement efficace sur le plan thérapeutique.

 S'agissant de la préparation des microcapsules constituant la phase solide de la suspension selon l'invention, cela renvoie à des techniques de microencapsulation accessibles à l'homme du métier, dont les principales sont résumées dans l'article de
25 C. DUVERNEY et J.P. BENOIT dans "L'actualité chimique", décembre 1986. Plus précisément, la technique considérée est la microencapsulation par pelliculage, conduisant à des systèmes "réservoir" individualisés par opposition aux systèmes matriciels.

25 Pour plus de détails, on se réfèrera au brevet EP-B-O 953 359 mentionné ci-avant.

 Pour la réalisation du cœur à base de principe(s) actif(s) (à l'exclusion de l'amoxicilline) des microcapsules selon l'invention, il est avantageux d'utiliser comme matières premières, des particules de principe(s) actif(s) de granulométrie désirée. Ces dernières peuvent être des cristaux de principe(s) actif(s) purs et/ou ayant subi
30 un prétraitement par l'une des techniques conventionnelles en la matière, comme par exemple la granulation, en présence d'une faible quantité d'au moins un agent liant classique et/ou d'un agent modifiant les caractéristiques de solubilité intrinsèque du PA.

35 L'invention sera mieux comprise sur le plan de sa composition de ses propriétés et de son obtention, à la lecture des exemples ci-après, donnés

uniquement à titre d'illustration et permettant de faire ressortir les variantes de réalisation et les avantages de l'invention.

Description des figures :

- 5 • **La figure 1** montre les profils de dissolution initial et après 10 jours de conservation de la suspension selon l'exemple 1, en % dissous (D) en fonction du temps (t) en heures.
- 10 • **La figure 2** montre les profils de dissolution initial et après 19 jours de conservation de la suspension selon l'exemple 2, en % dissous (D) en fonction du temps (t) en heures
- 15 • **La figure 3** montre les profils de dissolution initial et après 12 jours de conservation de la suspension selon l'exemple 3, en % dissous (D) en fonction du temps (t) en heures. Cette suspension associe 29% de Metformine libre et 71% de Metformine encapsulée.

Exemple 1

Préparation de microcapsules d'acyclovir :

- 20 1000 g d'acyclovir et 30 g de povidone® sont mélangés à sec pendant 5 minutes. Le mélange est granulé à l'eau. Les granulés sont séchés à 40°C en étuve ventilée, puis calibrés sur grille de 500 µm. On sélectionne la fraction 200-500 µm.
- 25 700 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés par 27,3 g d'éthylcellulose, 3,7 g de huile de ricin, 3,7 g de stéarate de magnésium et 2,9 g de povidone® dissous dans un mélange acétone / isopropanol 60/40 m/m, dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt GPC-G1. Température produit : 40°C.

Préparation de la suspension :

- 30 0,58 g de microcapsules obtenues ci-dessus sont placés dans 37 ml de tampon phosphate pH 6,8.

Test :

- 35 La suspension ci dessus est conservée pendant 10 jours à température ambiante. Au bout de 10 jours, la suspension est analysée en dissolution. Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3è édition, milieu tampon phosphate pH 6,8, volume 900 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 252 nm.

Le résultat est représenté sur la figure 1 annexée.

Il apparaît que les profils sont identiques : facteur de similarité f_2 supérieur à 50. Les microcapsules restent bien performantes en suspension aqueuse.

Exemple 2

Préparation de microcapsules de spironolactone :

10

Etape 1 : Granulé

45 g de spironolactone, 25 g de PEG 40-huile de ricin hydrogénée et 30 g de Povidone sont préalablement solubilisés dans un mélange eau / acétone / isopropanol (5/57/38 m/m). Cette solution est ensuite pulvérisée sur 800 g de sphères de cellulose (de diamètre compris entre 300 et 500 μ m) dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt GPC-G1.

15

Etape 2 : Enrobage

50 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés par 1,44 g d'éthylcellulose, 0,16 g d'huile de ricin, 0,64 g de poloxamer 188 et 0,96 g de povidone dissous dans un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m), dans un appareil à lit d'air fluidisé miniGlatt.

20

Préparation de la suspension :

0,07 g de microcapsules obtenues ci-dessus sont placés dans 0,165 ml de tampon phosphate pH 6,8.

25

Test :

La suspension ci dessus est conservée pendant 19 jours à température ambiante. Au bout de 19 jours, la suspension est analysée en dissolution. Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3^e édition, milieu tampon phosphate pH 6.8, volume 1000 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 240 nm.

30

Le résultat est représenté sur la figure 2 annexée.

35

Il apparaît que les profils sont identiques : facteur de similarité f_2 supérieur à 50. Les microcapsules restent bien performantes en suspension aqueuse.

5 Exemple 3

Préparation de microcapsules de Metformine :

740 g de cristaux de Metformine (fraction 200-500 μm) sont enrobés par 192,4 g d'éthylcellulose, 26 g de huile de ricin, 26 g de stéarate de magnésium et 20,8 g de povidone® dissous dans un mélange acétone / isopropanol 60/40 m/m, dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt GPC-G1. Température produit : 40°C.

Préparation de la suspension (29% forme libre et 71% forme encapsulée):

50 g de microcapsules obtenues ci-dessus sont mélangées à sec avec 15 g de cristaux de Metformine et 0,7 g de gomme xanthane dans un flacon en verre de 100 ml. 34,3 g d'eau purifiée sont ensuite ajoutée sur le mélange de poudre. Après agitation manuelle, une suspension qui sédimente très lentement est obtenue.

Le titre en Metformine totale dans la suspension est de 0,52 g/ml.

20

Test de stabilité:

La suspension ci dessus est conservée pendant 12 jours à température ambiante. Au bout de 12 jours, la suspension est analysée en dissolution. Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3^e édition, milieu tampon phosphate pH 6,8, volume 900 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 232 nm.

25

Le résultat est représenté sur la figure 3 annexée.

Il apparaît que les profils sont identiques : facteur de similarité f_2 supérieur à 50. Les microcapsules restent bien performantes en suspension aqueuse.

30

Test d'homogénéité :

La suspension ci-dessus est agitée manuellement puis à l'aide d'une seringue graduée, 6 échantillons de 5 ml sont prélevés. La teneur en Metformine de chaque prélèvement est déterminée par HPLC et reportée ci-dessous :

35

Prélèvement n°	Teneur en Metformine pour 5 ml de suspension (en g)
1	2.58
2	2.60
3	2.62
4	2.59
5	2.60
6	2.63

On constate que les prélèvements sont bien homogènes et que le dosage correspond à la valeur attendue de 2.60 g pour 5 ml.

- 5 Cette formulation peut donc être administrée sans risque de sur- ou sous-dosage.

REVENDICATIONS

-1- Suspension de microcapsules dans une phase liquide aqueuse, permettant la libération modifiée d'au moins un principe actif à l'exclusion de l'amoxicilline et destinée à être administrée par voie orale, caractérisée :

- en ce qu'elle comprend une pluralité de microcapsules constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif (à l'exclusion de l'amoxicilline) et par une pellicule d'enrobage:
 - appliquée sur le cœur,
 - régissant la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s),
 - et ayant une composition correspondant à l'une des trois familles A, B, C suivantes :

⇒ Famille A

- ♦ 1A -au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose;
- ♦ 2A -au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N--vinylamide et/ou un polyN-vinyl-lactame;
- ♦ 3A -au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin;
- ♦ 4A -au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, et/ou parmi les tensio-actifs non ioniques, et/ou parmi les agents lubrifiants; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits;

⇒ Famille B :

- ~ 1B -au moins un polymère hydrophile porteur de groupements ionisés à pH neutre, de préférence choisi parmi les dérivés de la cellulose;
- ~ 2B -au moins un composé hydrophobe, différent de A,

⇒ Famille C :

- ♦ 1C -au moins un polymère filmogène insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal,
- ♦ 2C -au moins un polymère hydrosoluble,
- ♦ 3C -au moins un plastifiant,
- ♦ 4C -et éventuellement au moins un agent tensioactif/lubrifiant de préférence sélectionné dans le groupe de produits suivants:
 - ~ les tensioactifs anioniques,
 - ~ et/ou les tensioactifs non ioniques;

- et en ce que la phase liquide est saturée ou se sature en principe(s) actif(s) au contact des microcapsules.

-2- Suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce les familles A, B, C dans lesquelles sont choisies les constituants de la composition d'enrobage sont les suivantes :

⇒ Famille A

- ♦ 1A - éthylcellulose et/ou acétate de cellulose;
- ♦ 2A - polyacrylamide et/ou polyvinyl-pyrrolidone;
- ♦ 3A - huile de ricin;
- ♦ 4A - sel alcalin ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, ester de sorbitan polyoxyéthyléné dérivé de l'huile de ricin polyoxyéthyléné, stéarate, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, stéaryl fumarate, de préférence de sodium béhénate de glycérol ; pris à eux seuls ou en mélange entre eux;

⇒ Famille B :

♦ 1B

- ~ acétate-phthalate de cellulose,
- ~ phthalate d'hydroxypropyl-méthylcellulose,
- ~ acétate-succinate d'hydroxypropyl-méthylcellulose;
- ~ copolymère d'acide (méth)acrylique et d'ester alkyle (méthyle) d'acide (méth)acrylique,
- ~ et leurs mélanges,

♦ 2B

- ~ cires végétales hydrogénées
- ~ triglycérides
- ~ matières grasses animales et végétales (cire d'abeille, cire de carnauba,...),
- ~ et leurs mélanges.

⇒ Famille C :

♦ 1C

- ~ les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés,
- ~ les dérivés acryliques,
- ~ les polyvinylacétates,
- ~ et leurs mélanges.

♦ 2C

- ~ les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- ~ les polyacrylamides,
- ~ les poly-N-vinylamides,
- ~ les poly-N-vinyl-lactames,
- ~ les alcools polyvinyliques (APV),
- ~ les polyoxyéthylènes (POE),
- ~ les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- ~ et leurs mélanges ;

♦ 3C

- ~ le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant: glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryl-triacétate, glycéroltributyrate,
 - 5 ~ les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphtalate, diéthylphtalate, diméthylphtalate, dioctylphtalate,
 - ~ les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitrate, acétyltriéthylcitrate, tributylcitrate, triéthyl-citrate,
 - 10 ~ les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
 - ~ les adipates,
 - ~ les azélates,
 - ~ les benzoates,
 - 15 ~ les huiles végétales,
 - ~ les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
 - ~ les malates, de préférence le diéthylmalate,
 - ~ les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
 - ~ les succinates; de préférence le dibutylsuccinate,
 - 20 ~ les butyrates,
 - ~ les esters de l'alcool cétylique,
 - ~ l'acide salicylique,
 - ~ la triacétine,
 - ~ les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
 - 25 ~ la cutine,
 - ~ l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
 - ~ et leurs mélanges;
- ♦ 4C
- 30 ~ les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
 - ~ les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
 - les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
 - 35 les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
 - les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,

les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium,
d'aluminium ou de zinc,
les stéaryl fumarates, de préférence de sodium,
le béhénate de glycérol,
5 et leurs mélanges.

-3- Suspension selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la pellicule d'enrobage est constituée par une seule couche.

10 -4- Suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comporte :

- 30 à 95 % en poids, de préférence 60 à 85 % en poids de phase liquide (avantageusement d'eau),
- 5 à 70 % en poids de préférence 15 à 40 % en poids de microcapsules.

15 -5- Suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité de phase liquide solvant (de préférence l'eau) du ou (des) principe(s) actif(s) est telle la proportion de ou (des) principe(s) actif(s) dissous et provenant des microcapsules soit inférieure ou égale à 15 %, de préférence à 5 % en poids par rapport à la masse
20 totale de ou (des) principe(s) actif(s) contenu dans les microcapsules.

-6- Suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase liquide est au moins en partie, de préférence totalement, saturée en principe(s) actif(s) consécutivement à l'incorporation des microcapsules dans cette phase
25 liquide.

-7- Suspension selon la revendication 6 caractérisée en ce que la saturation en principe(s) actif(s) s'opère au moyen du principe(s) actif(s) contenu(s) dans les microcapsules.

30 -8- Suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase liquide est au moins en partie, de préférence totalement, saturée en principe(s) actif(s) à l'aide de principe(s) actif(s) non encapsulé, avant l'incorporation des microcapsules dans cette phase liquide.

35 -9- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisée en ce que les microcapsules ont une granulométrie inférieure ou égale à

1.000 microns, de préférence comprise entre 200 et 800 microns, et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 600 microns.

5 -10- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la pellicule d'enrobage représente de 1 à 50 % en poids, de préférence de 5 à 40 % en poids, de la masse totale des microcapsules enrobées.

10 -11- Suspension selon la revendication 10, caractérisée par un profil de libération in vitro réalisé à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8 et à une température de 37°C, tel que :

- la proportion PI de principe(s) actif(s) libéré(s) durant les 10 premières minutes du test de dissolution est telle que :

$$PI \leq 15$$

15 de préférence $PI \leq 5$,

- la libération du principe(s) actif(s) restant(s) s'effectue sur une durée telle que le temps de libération de 50 % poids de PA ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) :

$$0,5 \leq t_{1/2} \leq 30$$

20 de préférence $0,5 \leq t_{1/2} \leq 20$.

-12- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que :

- 25 - le profil de libération in vitro initial Pfi, réalisé juste après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, à une température de 37°C,
- 30 - et le profil de libération in vitro Pf₁₀, réalisé 10 jours après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, à une température de 37°C,

sont similaires.

35

-13- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que son pH est indifféremment acide ou neutre.

1.000 microns, de préférence comprise entre 200 et 800 microns, et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 600 microns.

-10- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la pellicule d'enrobage représente de 1 à 50 % en poids, de préférence de 5 à 40 % en poids, de la masse totale des microcapsules enrobées.

-11- Suspension selon la revendication 10, caractérisée par un profil de libération in vitro réalisé à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8 et à une température de 37°C, tel que :

► la proportion PI de principe(s) actif(s) libéré(s) durant les 15 premières minutes du test de dissolution est telle que :

$$PI \leq 15$$

15 de préférence $PI \leq 5$,

- ▶ la libération du principe(s) actif(s) restant(s) s'effectue sur une durée telle que le temps de libération de 50 % poids de PA ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) :

$$0,5 \leq t_{1/2} \leq 30$$

20 de préférence 0,5 $\leq t_{1/2} \leq 20$.

-12- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que :

25 - le profil de libération in vitro initial Pfi, réalisé juste après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, à une température de 37°C,

30 - et le profil de libération in vitro Pf_{10} , réalisé 10 jours après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, à une température de 37°C,

sont similaires.

-13- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que son pH est indifféremment acide ou neutre.

-14- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent modificateur de la rhéologie.

5

-15- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent modificateur de la solubilité du (ou des) principe(s) actif(s) dans la phase liquide-solvant (de préférence aqueuse).

10

-16- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un additif choisi dans le groupe comprenant :

les tensioactifs, les colorants, les agents dispersants, les conservateurs, les agents de sapidité, les arômes, les édulcorants, les anti-oxydants et leurs mélanges.

15

-17- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 caractérisée en ce que (ou les) principe(s) actif(s) appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes :

20 antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques,
25 anxiolytiques, psychostimulants, antimigraigneux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

-18- Suspension selon la revendication 17, caractérisée en ce que le PA est choisi parmi les composés suivants : pentoxifylline, prazosine, acyclovir, nifedipine,
30 diltiazem, naproxen, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, fentiazac, oestradiol valérate, métoprolol, sulpiride, captopril, cimetidine, zidovudine, nicardipine, terfenadine, atenolol, salbutamol, carbamazépine, ranitidine, énalapril, simvastatine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, famciclovir, spironolactone, 5-asa, quinidine, périndopril, morphine, pentazocine, metformine
35 paracétamol, oméprazole, métoclopramide,, aténolol, salbutamol morphine, vérapamil erythromycine, caféine, furosémide, céphalosporines, montelukast, valacyclovir, sels

d'acide ascorbique, diazépam, théophilline, ciprofloxacine, vancomycine, aminoglycosides, pénicillines (à l'exception de l'amoxicilline) et leurs mélanges.

-19- Médicament caractérisé en ce qu'il comprend de la suspension selon
5 l'une quelconque des revendications 1 à 18.

-20- Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un nécessaire de
préparation de la suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 18,
lequel nécessaire comporte :

- 10 - des microcapsules sous forme sensiblement sèche contenant le (ou les)
principe(s) actif(s) pour permettre la saturation de la phase liquide en
principe(s) actif(s), une fois réalisée la mise en présence des deux phases
solide et liquide;
- 15 - et/ou un mélange de microcapsules sous forme sensiblement sèche
comprenant la dose en principe(s) actif(s) juste nécessaire pour la libération
modifiée ainsi qu'une dose nécessaire et suffisante de principe(s) actif(s)
non enrobé à libération immédiate, pour permettre la saturation de la phase
liquide en principe(s) actif(s), une fois réalisée la mise en présence de la
dose de saturation de principe(s) actif(s) et de la phase liquide;
- 20 - et la phase liquide et/ou au moins une partie des ingrédients utiles à sa
préparation et/ou le protocole de préparation de la suspension.

1/2

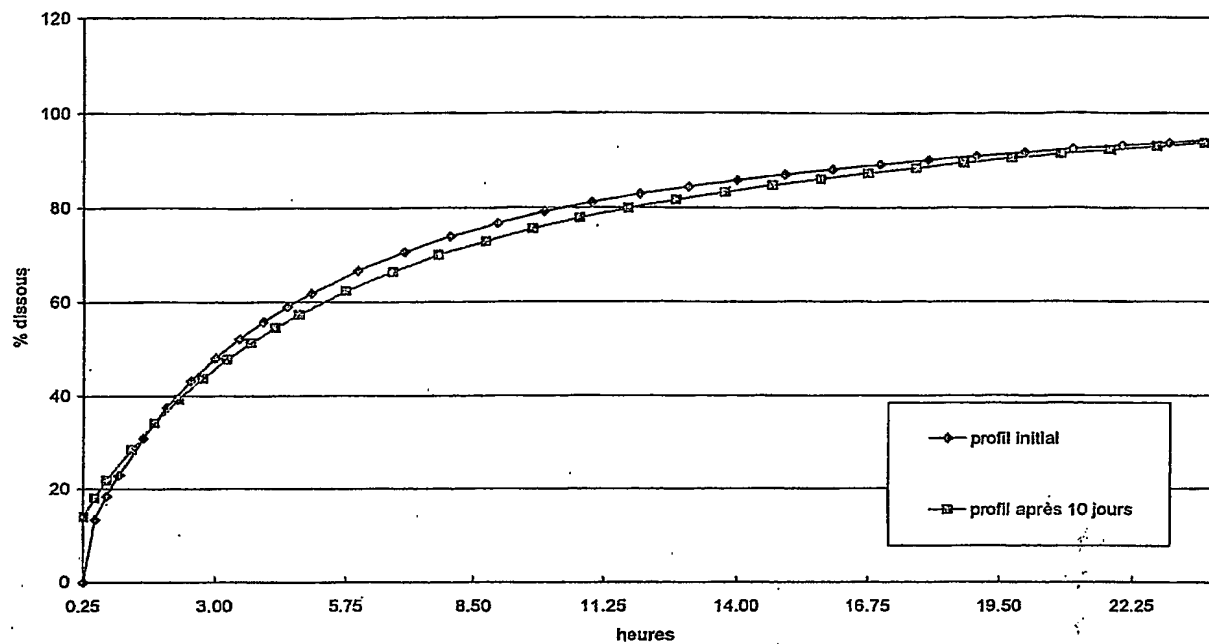


FIG.1

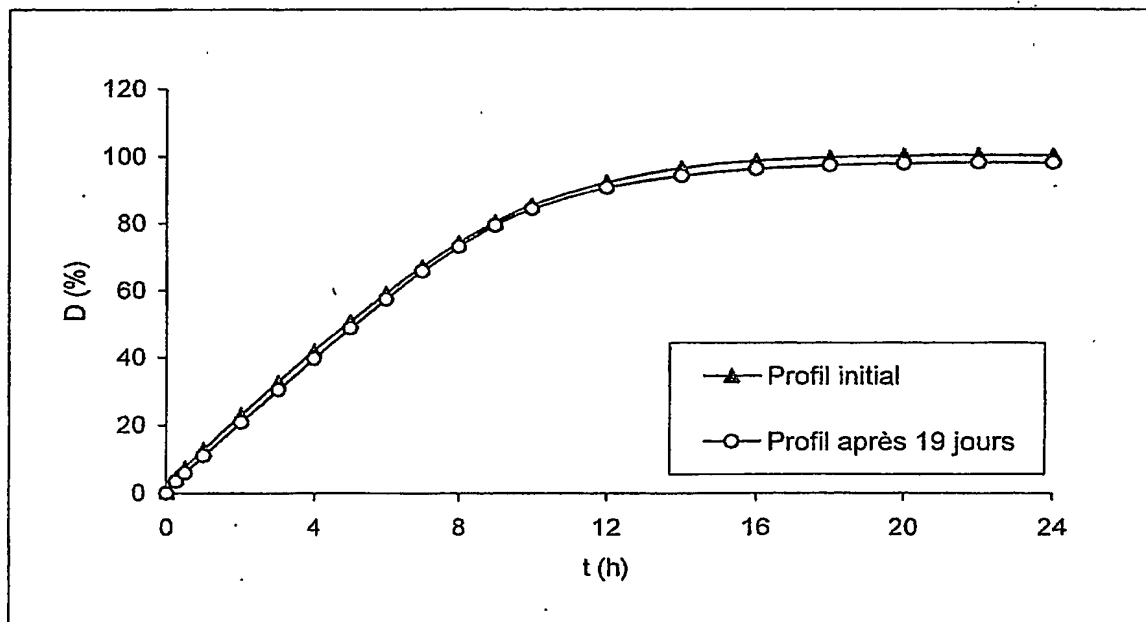


FIG.2

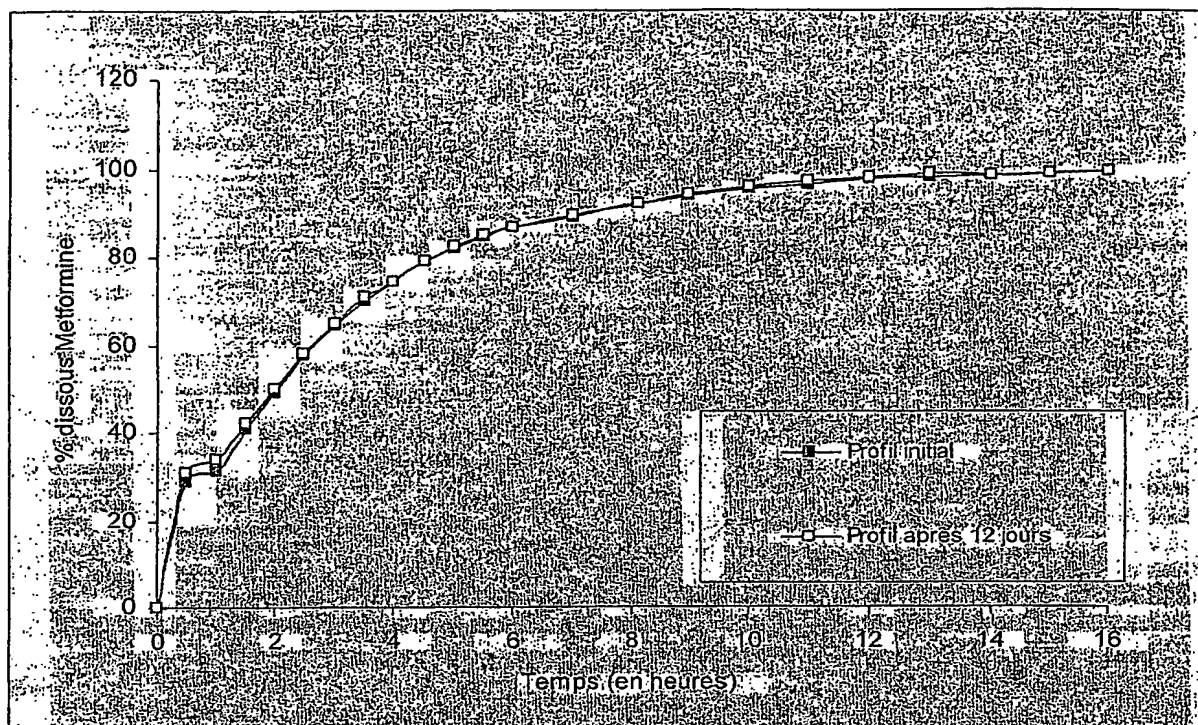


FIG. 3

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

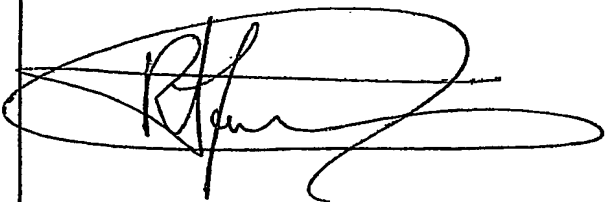
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		FLAMEL-0077	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 10847	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
FORMULATION PHARMACEUTIQUE ORALE SOUS FORME DE SUSPENSION AQUEUSE DE MICROCAPSULES PERMETTANT LA LIBERATION MODIFIÉE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S)			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
Raphaël FLEURANCE CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 9 FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CASTAN	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	"Le Verger du Gontey" 55 chemin du May	
	Code postal et ville	69530	OLIENAS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		GUIMBERTEAU	
Prénoms		Florence	
Adresse	Rue	3 route de la Garenne	
	Code postal et ville	33450	MONTUSSAN
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MEYRUEIX	
Prénoms		Rémi	
Adresse	Rue	42 rue Hector Berlioz "Le Bois St Rambert"	
	Code postal et ville	69009	LYON
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Le 07/04/2003 Raphaël FLEURANCE CPI 02-0406			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.